

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-156928

(43)Date of publication of application : 20.06.1989

(51)Int.Cl. A61K 39/395

A61K 39/395

(21)Application number : 62-301143 (71)Applicant : HITACHI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 27.11.1987 (72)Inventor : IRIE DAISUKE
SUMIYAMA HIROSHI

(30)Priority

Priority number :	36224186	Priority date :	25.09.1987	Priority country :	JP
-------------------	----------	-----------------	------------	--------------------	----

(54) ANTI-CANCER ANTI-SERUM AND PRODUCTION THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an anti-serum capable of remedying cancers irrespective of difference between individuals of patients, kinds of cancers and existence of cancer antigen in blood, capable of being bonded to protein, containing an antigen to dye showing hapten action.

CONSTITUTION: An anti-serum which is injected to cancerous tissue, bonded to the tissue and contains an antigen which specifically reacts with dye to show hapten action such as Naphthol Black, KINAKURIN (C₂₃H₂₂C₁₂O₃O), Aniline Black or Fuchsine and can destroy cancerous tissue. Dye to become an antigen against an antibody contained in the anti-serum is directly injected to cancerous tissue of warm-blooded animal or human (preferably 0.01W1mg based on 1cm³ volume of cancerous cell) or the vicinity thereof by a syringe and then the anti-serum

is administered to destroy cancerous tissue. The anti-serum is obtained by immunizing a warm-blooded animal against a bonded substance of dye to show hapten action and protein and collecting serum from the warmblooded animal.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for
application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-156928

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 39/395

識別記号

ADU

庁内整理番号

D-7252-4C
E-7252-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)6月20日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 臓がん用抗血清及びその製造法

⑯ 特 願 昭62-301143

⑰ 出 願 昭62(1987)11月27日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)9月25日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭62-241869

㉑ 発 明 者 入 江 大 祐 茨城県日立市東町4丁目13番1号 日立化成工業株式会社
茨城研究所内

㉒ 発 明 者 住 山 弘 茨城県日立市東町4丁目13番1号 日立化成工業株式会社
茨城研究所内

㉓ 出 願 人 日立化成工業株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

㉔ 代 理 人 弁理士 若林 邦彦

明 細 書

1. 発明の名称

臓がん用抗血清及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 蛋白質と結合することができ、かつ、ハプテン作用を示す染料に対する抗体を含有してなる臓がん用抗血清。

2. ハプテン作用を示す染料と蛋白質との複合物で温血動物を免疫した後、該温血動物から血清を採取することを特徴とする臓がん用抗血清の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗血清に関する。さらに詳しくは、がん組織に侵入され、これと結合し、ハプテン作用を示す染料と特異的に反応してがん組織を破壊することができる抗体を含む抗血清及びその製造法に関する。

(従来の技術)

がんに対する特異的な抗体を用いるならば、が

んの治療や診断が可能であるかも知れないと言うアイデアはがんの免疫学的な研究を進展させた原動力であり、更にこの分野の研究によって積み上げられた知識は免疫学、生物学、バイオエンジニアリング等の発展に大きな貢献をもたらしてきた。

今日、実験的動物がんにおいてはヒトがんとは異なつて、がん特異抗原が存在することが証明されており、がんに対する特異抗体を用いてがんを治療しようという動物実験あるいは臨床試験は、数多く試みられて来ている。しかしながら、そのほとんどが信頼できる成果をもたらさずに終つており、一時期にはがんの特異抗体を用いた治療は可能性がないと考えられるまでに至つた。

しかし、過去のがんの免疫療法については、今日新しい評価がなされなければならないと考える。すなわち、がん特異抗原性はいずれも微弱であることから、がん特異抗原の決定や精製、更にはその抗原に対する特異抗体の生産は通常非常に困難であるため、過去の実験に使用された抗体が果た

して確實に目標がんに対する免疫特異性を持つていたか否かについては多分に疑問が残る。更にまた、もしこれらの使用された抗体が、がんは特異的であつたと仮定しても、その抗体が目標がんと十分な反応を起こし得るだけの強い免疫親和性を持つていたのであろうかという疑問となつてくる。これらの抗体側の問題に加えて、目標がんの抗原性が微弱であると言う事實は、その後導された抗体を引きつけるだけの十分な強さをがんが持つていないということでもあり、がん側の問題をも加算することになる。

上記の説明から明らかなように、がんの抗原性が微弱であると言う事實はがんの免疫療法を困難なものにする基本的な問題であり、過去の試みの不成功の原因の大きな部分を占めていると考えて間違いないであろう。

事実、最近のモノクローナル抗体を用いた動物実験の結果では、がんあるいはがん関連抗原に対して確實な特異性を持つ抗体を用いるならば目標がんの退行を起こし得ることが証明されている

すがん、または同一組織から発症したがん)の間に共通な抗原性があるのか否かもまた不明である。それゆえに、一つのヒトがんを材料としてがん特異的モノクローナル抗体を誘導したとしても、その抗体が他の患者のがんに対しても免疫特異性を示す可能性はほとんど期待し得ないわけである。

この問題を克服するため患者自身のがん(自家がん)を用いてモノクローナル抗体を誘導するという方法も考えられるが、患者自身から得たがんの特異抗原の決定およびその抗原に対するモノクローナル抗体を産生するという操作は長期間を要する方法であり、加えて個々の患者のがんに対してそれぞれモノクローナル抗体を産生するという方法は、臨床的には極めて実行困難なことは明らかである。さらに、これに代わる方法として、前もって各種のヒトがんに対してそれぞれ特異的なモノクローナル抗体を作っておき、これらを組合して用いるという方法も考え得るかも知れないが、その混合抗体のうちのいずれかが目標がんの抗原と免疫的に合致するか否かは全く保証がない。

(ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(New England Journal of Medicine) 第306巻517頁(1982年)参照)。そしてこれらのモノクローナル抗体で得られた結果は特異抗体によるがん治療の可能性について再認識をもたらしたばかりでなく、更にモノクローナル抗体を用いるならばヒトがんの受動免疫も可能であるかも知れないという期待をももたらすことになった。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、がん特異性モノクローナル抗体を臨床に应用する場合を想定してみると、新たな問題に遭遇する。まず第一に、一人人間のがんの特異抗原が存在するのであろうかという点である。ヒトがんのうちでもある種のがん、例えばメラノーマやウイルス性がんはそれぞれ特異抗原を持つていることが知られている。しかし、全てのヒトがんがそれぞれ特異抗原を持つているか否かについては未だに明らかではない。更に、ある一定の範ちゆうに属するがん(例えば同一の組織種を示

モノクローナル抗体を用いてがんの治療を行なう場合、もう一つ問題がある。過去においては一つのがん組織を構成するがん細胞は全て均一な性質を持つと考えられていたが、最近、同一がん組織を構成するがん細胞ですらいくつかの亜集団から成り立っていることが明らかになってきたことである。しかも、一つのがん組織の中で大勢を支配している亜集団をなんらかの方法で抑制するとこれまで抑圧されていた他の亜集団のがんが代わつて台頭して来ることが判明している。このため、理論的には、不完全な治療はその治療に対して感受性のあるいくつかの亜集団の増殖を要するだけに終わることになるであろう。そして、このような経過を通じて生存した亜集団はその用いられた療法に抵抗性を持ち、しかもそのがん組織の大勢を占める亜集団となる。すなわち、モノクローナル抗体の特質であるところの極めて明確な免疫特異性は、逆に目標がん組織内の一つの亜集団をしか攻撃できないという不利をもたらすことになる。もし各癌のがんに対する特異モノクローナル抗体

を作り、これを混合して用いると仮定しても目標がんの亜集団の構成が明らかでない以上、多くは期待し得ないであろう。しかも、同一がん組織内の亜集団の構成は変異あるいは宿主防御反応による選択等によつて動的に変化することも知られており、モノクローナル抗体の特異性の目標をどこに定めるが、あるいはまた、どのような特異性をもつ抗体を前もつて揃えておけばよいのかを決定することは極めて困難である。

以上の問題を克服するため我々は、その存在が不確かながん特異抗原に代えてハプテンを用いることとし、がん組織に選択的にハプテンを人工的に結合させ、次いでこのハプテンに対する特異抗血清を調整し、これを投与することによりがんが治療することを見い出し本発明を完成させるに至った。

〔問題点を解決させるための手段〕

第1の発明は、蛋白と結合することができ、かつ、ハプテン作用を示す染料に対する抗体を含有してなるがん用抗血清に関する。

のヒトがん等のがん細胞又はがん組織、牛、馬等の動物の筋肉、肝、腎、皮膚等の蛋白、牛、馬、ヒト等からの各種血清蛋白（例えば、血清アルブミン、血清グロブリン等）、卵白アルブミン等がある。

前記染料と蛋白との結合物は、両者をpH6.4～7.4の等張化緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、エチレンジアミン四酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液等）中、室温乃至100℃、好ましくは70～85℃で混合することにより得ることができる。反応時間は、0.5～24時間であれば十分である。染料は蛋白に対して10～1000重量%使用するのが好ましい。染料が少なすぎると染料に対する抗体の産生量が少なくなり、多すぎると透析等による染料の除去操作に時間がかかるようになる。過剰の染料は透析等により除去しておくのが好ましい。

上記結合物は、このようにして得られた混合液の形体のまま、温血動物の免疫に使用するのが好ましいが、反応液から分離して使用することがで

上記の染料としては、ナフトールブルーブラック ($C_{12}H_{10}Na_2O_5S_2$)、キナクリン ($C_{22}H_{12}C_3N_4O$)、ボンソー3R ($C_{12}H_{10}N_2Na_2O_5S_2$)、アニリンブラック (アニリン低重合体)、アニリンブルー、フクシン、($C_{12}H_{10}N_2O_4$)等があり、ここに示したような蛋白染色用染料が特に好ましい。上記制がん用抗血清は温血動物からのものである。該温血動物としては、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ウマ、ヤギ、ヒツジ等がある。

上記制がん用抗血清は、好ましくは第2の発明によつて製造することができる。

第2の発明は、ハプテン作用を示す染料と蛋白との結合物で温血動物を免疫した後、該温血動物から血清を採取することを特徴とする制がん用抗血清の製造法に関する。

ここで、染料及び温血動物は、前記で説明したのと同様のものが使用される。

上記染料と結合させる蛋白としては、ザルコーマ180、ルイス肺がん、ウオーカ256、宮田肉腫等の動物がん、胃がん、肺がん、皮膚がん等

きる。この場合、上記緩衝液は、必ずしも等張化されている必要はない。分離された結合物は、上記と同様な等張化緩衝液に分散させて使用される。

上記結合物は、温血動物に免疫されるが、この免疫は複発回行なうのが好ましい。免疫は、上記結合物が分散している等張化緩衝液に、必要に応じて免疫賦活剤を添加し、これを温血動物に静脈注射、腹腔内注射、皮下注射等により行なうことができる。

免疫賦活剤としては、フロイントの塊会アジュバント、カリミヨウバン、アラム等があり、これらは、普通に使い使用され、高抗体価の血清を得るためには使用した方が好ましい。

上記の免疫によつて動物の血管内に、上記結合物に対する抗体だけでなく、同時に前記染料に対する抗体及び前記蛋白に対する抗体も産生する。

この後、温血動物から血液を採取し、遠心分離等により上清を採取する方法などの常法によつて抗血清を得ることができる。

上記からも明らかなように、この抗血清中には、

前記結合物に対する抗体及び前記蛋白に対する抗体が含まれるが、これらはがん治療には不局であるため、また、場合によつては副作用の原因になることもあるので該血清から除くのが好ましい。このためには、該血清又はこれを生理食塩水で希釈したものに前記結合物及び蛋白を添加し、それぞれの抗体と結合させた後、遠心分離、ろ過等により除くことができる。このように、不局な抗体を除く場合、これに必要な抗原の最少量は、血清の希釈系列を作製し、一定量の抗原を添加し、抗原-抗体反応物の生成の有無を確認する方法等の方法によつて決定することができる。

第1の発明に係るまたは第2の発明によつて得られる抗血清を用いたがん治療は、該抗血清に含まれる抗体に対して抗原となる染料を、温血動物又はヒトのがん組織又はその近傍に、注射器等で直接に注入しておき、この後、上記抗血清をがん組織又はその近傍に注射器等で直接投与する方法、静脈注射する方法等によつて行なうことができる。この治療によつて、がん組織に注入された染料と

この染料に対する抗体が特異的に反応し、がん組織が破壊される。

この場合、染料の注入量は、がん組織の容積1 cm^3 当り、0.01～1 μg であるのが好ましく、抗血清は、注入した染料に対応した量であるのが好ましい。

このようながん治療は、皮膚がん、乳がん、胃がん、肝臓がん等の固形がんの治療に適している。

〔作用〕

第1の発明に係る又は第2の発明により得られる制がん用抗血清は、予め、がん組織に特定の染料を注入しておき、この後、該染料の抗体を含む抗血清を投与することにより、がん組織又はその近傍で抗原-抗体反応が起こり、アルケス反応によつて血管が破壊されると共に、産生される免疫活性物質の作用によつてがん組織が破壊される。このように染料を抗原とすることによつて、従来問題となつていた患者自身のがんの特異抗原を決定する必要がないこと、がん細胞の浸襲性を考慮する必要がないこと、流血中のがん抗原の影響を

受けることがないこと等から、がんの種類に関係なく、がん局所で抗原抗体反応を起こさせ、がんを治療することができる。

〔実施例〕

製造例1

〔ラットウオーカー腫瘍蛋白の製造〕

ウイスター系ラットのウオーカー256腫瘍をpH7.4のリン酸緩衝液で洗つて赤血球を除き、ついで細碎した。

次に、蒸留水で洗つた後、細碎した腫瘍に、その3倍量の蒸留水を加え、ミクロホジナイザー（池本理化工業（株）製40-1062）によつて、水中、40,000rpmで5分間、ホモジナイズ（摩砕）した。この後、5倍量の蒸留水を加え、4,000rpmで10分間、4℃にて遠心分離し、上清を採取して凍結乾燥し、ラットウオーカー腫瘍蛋白を得た。

製造例2～11

〔各種結合物の製造〕

表1に示す蛋白200 μg をpH7.2の0.15

M等張化リン酸緩衝液10 mL に加え、30分間、37℃でインキュベート（振盪）した。これに、表1に示す染料を含むリン酸緩衝液（染料の濃度1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、使用したリン酸緩衝液は上記のものと同じ）52 mL を滴加しながら徐々に加入、完全に加え終つた後、30分間、25℃で振盪しつつ保温した。ついで透析膜を使い、水に対して染料がもはや検出しなくなるまで約6日間、得られた混合液を透析した。この後、混合液を凍結乾燥して染料と蛋白の結合物を得た。

表1 蛋白と染料

	染料	蛋白
製造例2	ナフトールブルーブラック	ラットウオーカー腫瘍蛋白
3	"	牛血清アルブミン
4	"	卵白アルブミン
5	"	牛血清グロブリン
6	ボンソ-3R	牛血清アルブミン
7	キナクリン	"
8	アニリンブラック	"
9	アニリンブルー	"
10	フクシン	"

実施例1

製造例2で得られたナフトールブルーブラックとラットウオーカー腫瘍蛋白との結合物を用いた。この結合物を分散させた生理食塩液（濃度 10 ng/m l ） 0.5 ml をフロイントの完全アジュバント 0.5 ml と混合し、 0.2 ml をラット両後腋皮下に及び、 0.6 ml を腹部皮下に注射した。1か月後に上記と同じナフトールブルーブラックとウオーカー腫瘍蛋白との結合物を分散させた生理食塩液（濃度 10 ng/m l 、アジュバントなし）を腹腔内に注入した。その2週間後に心臓穿刺法で血液を採取し、血清を分離した。

血清中の抗ウオーカー腫瘍蛋白抗体を除去するため、予め一部の血清を取り、その段階で血清を移して、これとウオーカー腫瘍蛋白との免疫反応により、抗ウオーカー腫瘍蛋白抗体を完全に吸収するのに必要なウオーカー腫瘍蛋白量を決定した。抗血清に計算量のウオーカー腫瘍蛋白を混合して、一晩、 40°C に保存した。ついで $10,000\times\text{g}$ で1時間遠心沈殿させた。その上清を取り、ダブルゲル

ディフュージョン（double gel-diffusion）法で抗ウオーカー腫瘍蛋白抗体の有無を確かめた結果沈降線は生成せず該抗体は完全に除去されていることがわかった。ナフトールブルーブラックの抗体価はダブルゲルディフュージョン法による抗体希釈系列で32倍であった（以下、抗体価は、ダブルディフュージョン法による抗体希釈系列の希釈倍数で示す）。

実施例2

結合物として製造例3で得られたナフトールブルーブラックと牛血清アルブミン（キャリア）との結合物を用いたこと以外は実施例1に準じてナフトールブルーブラック抗血清を得た。その抗体価は32倍であった。

実施例3

結合物として製造例4で得られたナフトールブルーブラックと卵白アルブミンとの結合物を用いたこと以外は実施例1に準じて抗ナフトールブルーブラック抗血清を得た。その抗体価は32倍であった。

実施例4

ラットウオーカー腫瘍抽出物の抗体を除去して、抗ナフトールブルーブラック抗血清を得た。ナフトールブルーブラックの抗体価はダブルゲルディフュージョン法による抗体希釈系列で16倍であった。

実施例5

結合物として製造例3で得られたナフトールブルーブラックと牛血清アルブミンとの結合物を用いたこと以外は実施例5に準じて抗ナフトールブルーブラック抗血清を得た。その抗体価は32倍であった。

実施例6

結合物として製造例4で得られたナフトールブルーブラックと卵白アルブミンとの結合物を用いたこと以外は実施例5に準じて抗ナフトールブルーブラック抗血清を得た。その抗体価は32倍であった。

実施例7

結合物として製造例5で得られたナフトールブルーブラックと牛血清グロブリンとの結合物を用いたこと以外は実施例5に準じて抗ナフトールブ

結合物として製造例5で得られたナフトールブルーブラックと牛血清グロブリンとの結合物を用いたこと以外は実施例1に準じて抗ナフトールブルーブラック抗血清を得た。その抗体価は16倍であった。

実施例5

製造例2で得られたナフトールブルーブラックとラットウオーカー腫瘍抽出物との結合物を用いた。この結合物を分散させた生理食塩液（濃度 10 ng/m l ） 1 ml をフロイントの完全アジュバント 1 ml と混合し、ウサギの両足および頸部両側皮下に1/4ずつ注射した。ついで、1週間後に上記と同じナフトールブルーブラックとウオーカー腫瘍抽出物との結合物の生理食塩液（濃度 10 ng/m l ） 1 ml を上記4か所に皮下注射した。その後さらに、3週間後にナフトールブルーブラック-腫瘍抽出物結合物の生理食塩液（濃度 30 ng/m l ） 0.5 ml を2分して両足皮下注射した。最終免疫から1週間後に採血して血清を分離した。次いで、実施例1と同様にしてラ

ループラック抗血清を得た。その抗体価は16倍であつた。

実施例9

結合物として製造例6で得られたボンソー3Rと牛血清アルブミンとの結合物を用いた。この結合物を分散させた生理食塩液(濃度20mg/ml)の3mlをフロイントの完全アジュバント3mlと混合し、その1mlをモルモットの前後皮皮下に1/4ずつ注射した。ついで、1週間後に上記と同じボンソー3Rと牛血清アルブミンとの結合物の生理食塩液(濃度20mg/ml)1mlを上記4か所に皮下注射した。その後さらに、3週間後に同液1.0mlを2分して両足に皮下注射した。最終免疫後に1週間後に心臓穿刺法で採血して血清を分離した。

血清を実施例1と同様に処理して抗キヤリアー抗体を除去し、抗ボンソー3R抗血清を得た。その抗体価は8倍であつた。

実施例10

結合物として製造例7で得られたキナクリンと

牛血清アルブミンとの結合物を用いて実施例9に準じて抗キナクリン抗血清を得た。その抗体価は32倍であつた。

実施例11

結合物として製造例8で得られたアニリンブラツクと牛血清アルブミンとの結合物を用いて実施例9に準じて抗アニリンブラツク抗血清を得た。その抗体価は4倍であつた。

実施例12

結合物として製造例9で得られたアニリンブルーと牛血清アルブミンとの結合物を用いて実施例9に準じて抗アニリンブルー抗血清を得た。その抗体価は4倍であつた。

実施例13

結合物として製造例10で得られたフクシンと牛血清アルブミンとの結合物を用いて実施例9に準じて抗フクシン抗血清を得た。その抗体価は4倍であつた。

実施例1

ウオーカー256腫瘍の細片(約2mm³)を複数

は時)の容積を求めた。

表2 がん増殖抑制効果

治療経過日 (日)	増殖量(cm ³)			
	I 群 (7匹)	II 群 (7匹)	III 群 (5匹)	IV 群 (5匹)
1	1.03±0.04	1.25±0.05	1.43±0.12	0.35±0.05
2	1.23±0.10*	1.85±0.13	2.07±0.18	1.77±0.10
3	1.52±0.16**	2.45±0.23	2.67±0.23	2.39±0.21
4	2.06±0.21*	3.20±0.20	3.25±0.31	3.10±0.23
5	2.51±0.20*	4.06±0.27	4.32±0.50	4.22±0.38
6	3.20±0.39*	4.84±0.33	5.15±0.54	5.31±0.48
7	3.95±0.48*	5.74±0.32	6.25±0.69	6.51±0.61
8	4.69±0.57*	6.64±0.39	7.51±0.81	7.87±0.72
9	5.44±0.69*	8.04±0.46	8.87±1.01	9.98±0.10
10	5.23±0.84*	8.67±0.53	11.32±1.21	12.79±0.51

* II群に対する有意差 (P<0.05)

** III群に対する有意差 (P<0.005)

のウイスター系ラット(体重約250g)の大腸部筋肉内に移植した。8日後、群間で腫瘍の大きさに実質的な差のないように、ラットを群分けした(I群は7匹、II群は7匹、III群は5匹及びIV群は5匹)。これらのラットの腫瘍内にナフトールブルーブラツクを分散させた生理食塩液(染料濃度5mg/ml)を腫瘍容積1cm³当たり0.08ml、注射針で注入した。その3時間後に尾静脈から、I群には実施例5で得られた抗ナフトールブルーブラツク抗血清、II群にはウサギ正常血清及びIII群にはpH9.4の等張化リン酸緩衝液をそれぞれ、ラットの体重1g当たり0.005ml注射した。この後の日数を治療日数とする。IV群は、腫瘍移植後、無処理とした。腫瘍の容積を治療直後及び治療日数毎に測定した。該容積はノギスで縦、横及び厚みを計り、これらの積で求めた。各群について、治療日数毎の容積から治療直後の容積を差し引いた値(増殖量:cm³)を表2にがん増殖抑制効果として示す。なお、IV群については、I乃至IIIの治療日数(又は時)にあわせた日(又

表2から明らかなようにI群は対照のII群に対して治療開始2日目からがんの増殖が有意に抑制され、III、IV群に対しては治療1日目からがんの増殖が有意に抑制された。治療10日目ではI群のがんの増殖は無処置群のIV群のその41%であつた。治療による各群の平均延命日数(腫瘍移植後の存命日数)はI群は29.9±2.0日及び

II群は 23.9 ± 1.2 日で両群間に有意差があった($P < 0.05$)。

応用例2

ナフトールブルーブラツクの代わりにボンソー3R及び実施例5で得られた抗ナフトールブルーブラツク抗血清の代わりに実施例9で得られた抗ボンソー3R抗血清を用いたこと以外は、応用例1に準じて行なつた。がん増殖抑制効果を表3に示す。なお、ラットのV群は抗ボンソー3R抗血清、IV群はモルモット正常血清及びIV群はpH7.4の等張化リン酸緩衝液による治療を行なつた。また、無処置群としては応用例1のIV群の結果を適用した。

以下余白

第3 がん増殖抑制効果

治療経過日 (日)	増殖量 (cm ³) (平均値±標準偏差)			
	V 群 (n=7)	Ⅲ 群 (n=7)	Ⅱ 群 (n=5)	IV 群 (n=5)
1	1.21±0.97	1.04±0.09	1.30±0.02	1.35±0.06
2	1.32±0.16	1.75±0.13	1.97±0.76	1.77±0.16
3	1.86±0.16	2.38±0.28	2.77±0.33	2.39±0.21
4	2.94±0.24	3.36±0.32	3.29±0.32	3.10±0.23
5	3.11±0.30	3.86±0.37	4.19±0.40	4.22±0.36
6	3.87±0.42	4.76±0.36	5.05±0.50	5.31±0.43
7	4.45±0.58	5.24±0.39	5.85±0.73	6.51±0.61
8	5.15±0.63	6.73±0.42	7.11±1.01	7.87±0.72
9	5.81±0.79	7.94±0.65	8.77±1.24	9.99±1.10
10	7.16±1.04	8.12±0.98	10.96±1.38	12.79±1.51

表3から明らかなように、I群は対照のII群に対して治療開始2日目からがんの増殖が抑制され始め、Ⅲ群、IV群に対しては治療1日目からがんの増殖が抑制された。治療10日目ではI群のがん増殖は無処置群のIV群のその55%であつた。治療による各群の平均延命日数(腫瘍増殖後の存

命日数)はI群は 27.0 ± 3.4 日及びII群は 24.7 ± 2.6 日であつた。

(発明の効果)

第1の発明に係る又は第2の発明により得られる抗がん用抗血清を用いることにより、患者の副体差、がんの種類及び血液中のがん抗原の存在に関係なく、がんの治療を行なうことができる。

代理人 弁護士 若林邦彦